

**PCT**ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>A61K 9/50, 9/20</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 99/26608</b> (43) Date de publication internationale: 3 juin 1999 (03.06.99)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/IB98/01911</p> <p>(22) Date de dépôt international: 19 novembre 1998 (19.11.98)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 97/14631 21 novembre 1997 (21.11.97) FR</p> <p>(71) Déposant: LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES ETHYPHARM [FR/FR]; 21, rue Saint-Mathieu, F-78550 Houdan (FR).</p> <p>(72) Inventeurs: DEBREGEAS, Patrice; 30, rue des Saints-Pères, F-75007 Paris (FR). LEDUC, Gérard; La Grange, Labrosse, F-45330. Malesherbes (FR). OURY, Pascal; 47, boulevard Saint-Germain, F-75005 Paris (FR). SUPLIE, Pascal; 11, rue du 8 Mai 1945, F-27400 Montreuil (FR).</p> <p>(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).</p>		<p>(81) États désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i></p>
<p>(54) Title: SPHEROIDS, PREPARATION METHOD AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS</p> <p>(54) Titre: SPHEROÏDES, PROCÉDE DE PREPARATION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns a novel galenical preparation having the form of spheroids, containing one or several active principles except tiagabin. It further concerns a method for preparing such spheroids and multiparticulate pharmaceutical compositions containing said spheroids. Said pharmaceutical compositions are designed to release the spheroids they contain, and are characterised by the absence of alteration of the releasing profile of the active principle(s) following an optional compressing step.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>La présente invention concerne une nouvelle forme galénique se présentant sous la forme de sphéroïdes, contenant un ou plusieurs principes actifs à l'exception de la tiagabine. La présente invention s'étend en outre au procédé de préparation de tels sphéroïdes et aux préparations pharmaceutiques multiparticulaires telles que des comprimés, contenant ces sphéroïdes. Ces préparations pharmaceutiques sont destinées à la délivrance des sphéroïdes qu'elles contiennent, et sont caractérisées par l'absence d'une altération du profil de libération du ou des principes actifs à la suite d'une éventuelle étape de compression.</p>		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce		de Macédoine	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Bésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	PT	Portugal		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SD	Soudan		
DK	Danemark	LR	Libéria	SE	Suède		
EE	Estonie			SG	Singapour		

Sphéroïdes, procédé de préparation et  
compositions pharmaceutiques

La présente invention concerne une nouvelle forme galénique se présentant sous la forme de sphéroïdes, contenant un ou plusieurs principes actifs à l'exception de la tiagabine.

5        La présente invention s'étend en outre au procédé de préparation de tels sphéroïdes et aux préparations pharmaceutiques multiparticulaires contenant ces sphéroïdes. Ces préparations pharmaceutiques sont destinées à la délivrance des sphéroïdes qu'elles  
10 contiennent, et sont caractérisées par l'absence d'une altération du profil de libération du ou des principes actifs contenus dans les sphéroïdes.

On entend par sphéroïdes des unités sphériques dont la taille peut varier de 0,25 mm à 3 mm, de préférence  
15 de 0,5 mm à 1 mm.

Le brevet US 4 684 516 décrit des comprimés pour administration orale qui se désintègrent rapidement en milieu aqueux, qui comprennent des granules enrobés capables de libérer un principe actif à une vitesse  
20 contrôlée pendant plusieurs heures dans la voie intestinale, et qui comprennent 2 à 15% en poids d'agents liants et lubrifiants.

Le brevet US 4 684 516 décrit en particulier des granules obtenus par application d'une couche de  
25 principe actif sur des non-pareils, ces granules étant ensuite enrobés d'un premier film contenant un mélange d'acide stéarique, de cire de carnauba et de talc, et d'un deuxième film constitué d'agents désintégrant - comme l'amidon, la cellulose ou l'acide alginique - qui  
30 servent également à assurer la cohésion du comprimé.

La demande de brevet EP 468 436 décrit des comprimés à libération prolongée obtenus par compression

d'un principe actif et d'un mélange de deux poudres, l'une étant hydrophobe et l'autre hydrosoluble. La poudre hydrophobe est obtenue par fusion et pulvérisation d'un mélange d'acide stéarique, de glycérine et d'huile de ricin hydrogénée. La poudre hydrosoluble est une cellulose mélangée à du lactose.

La demande de brevet EP 548 356 décrit des comprimés multiparticulaires à délitement rapide qui comprennent une substance active sous forme de monocristaux ou de microgranules.

Ces comprimés sont obtenus par granulation préalable d'un mélange d'excipients constitué d'un ou plusieurs agents de délitement, du type carboxyméthylcellulose ou polyvinylpyrrolidone, d'un ou plusieurs agents gonflants, du type amidon, et d'un sucre de compression directe comme le dextrose. Les microgranules ou les monocristaux sont intégrés à sec au mélange d'excipients avant d'être comprimés.

Il a été montré que les excipients utilisés habituellement pour enrober les granules non comprimés, comme les dérivés de cellulose, ne peuvent pas absorber normalement les contraintes mécaniques que subissent les granules lors de la compression (International Journal of Pharmaceutics, n°143, 13-23, 1996).

La compression de granules enrobés est une opération délicate car elle modifie la structure du film d'enrobage par l'apparition de fissures ou par rupture, ce qui conduit à la perte partielle ou totale des propriétés du film.

La fissuration des granules modifie irréversiblement le profil de libération du ou des principes actifs qu'ils contiennent.

De façon à conserver les caractéristiques du film d'enrobage des granules après compression, les granules de l'art antérieur sont dilués avec des substances auxiliaires, dont le rôle est d'absorber les contraintes  
5 physiques liées à la compression (agents liants) et de permettre la désagrégation du comprimé (agents désintégrants) en milieu liquide, i.e. en solution aqueuse ou dans le fluide digestif.

Les formulations de comprimés de l'art antérieur  
10 utilisent des substances auxiliaires ajoutées aux granules lors de la compression pour éviter la fissuration de ces granules en surface.

L'objet de la présente invention concerne des sphéroïdes contenant un ou plusieurs principes actifs à  
15 l'exception de la tiagabine, compressibles directement, sans l'ajout d'une partie substantielle d'une substance auxiliaire, i.e. moins de 5 % en poids, de préférence moins de 1 % en poids.

La présente invention a pour objet des sphéroïdes  
20 contenant un ou plusieurs principes actifs, à l'exception de la tiagabine, comprenant:

- un noyau et/ou une couche enrobant ledit noyau contenant au moins un excipient thermoplastique, dont la consistance est pâteuse à semi-solide à une  
25 température de l'ordre de 20°C, et dont la température de fusion est comprise entre environ 25°C et environ 100°C, enrobée d'
  - un film souple et déformable, à base d'un matériau polymérique, en particulier un film dont la  
30 température de transition vitreuse est inférieure à environ 30°C, qui assure, soit la protection, soit le

masquage du goût, soit la libération modifiée et contrôlée du ou des principes actifs.

Le noyau peut être composé en particulier d'un mélange de saccharose et d'amidon ou de cellulose  
5 microcristalline.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par excipients thermoplastiques des composés ayant un point de fusion compris entre 25 et 100°C et caractérisés par une consistance pâteuse à semi-solide à  
10 une température de l'ordre de 20°C.

Le rôle des excipients thermoplastiques est, en particulier, lors d'une éventuelle étape de compression, de permettre aux sphéroïdes de se déformer plastiquement, et ainsi d'absorber une partie des  
15 contraintes qu'ils subissent, si bien que leur surface n'est pas fissurée ou déchirée.

Les excipients peuvent être avantageusement choisis parmi les huiles partiellement hydrogénées, la cire d'abeille, la cire de carnauba, les cires de paraffine,  
20 les cires de silicone, les alcools gras et les acides gras en C12-C18, les glycérides semi-synthétiques solides, les monoester-diesters ou triesters du glycérol, les polyoxyéthylèneglycols, les glycérides polyoxyéthylénés glycosylés, et leurs mélanges.

25 La couche contenant au moins un excipient thermoplastique est enrobée d'un film souple et déformable, comprenant un matériau polymérique, dont la température de transition vitreuse est inférieure à environ 30°C, de préférence inférieure à environ 20°C.

30 Le film polymérique comprend un matériau polymérique qui est, soit un polymère, soit un mélange d'au moins un polymère et d'un plastifiant.

Le film polymérique peut servir selon les cas à protéger le principe actif vis à vis de l'environnement (dégradation par la lumière, par l'humidité ambiante), à masquer le goût du principe actif, ou à modifier sa libération (libération prolongée, retardée ou programmée).

Le polymère est de préférence un polymère ou un copolymère acrylique, vinylique ou cellulosique.

On entend par plastifiant un produit permettant de diminuer la température de transition vitreuse du polymère.

Le plastifiant est de préférence choisi parmi le triéthyl citrate, l'acétyl triéthyl citrate, le tributyl citrate, l'acétyl tributyl citrate, la triacétine, le diéthyl phtalate, les polyéthylène glycols, les polysorbates, les glycérides mono- et diacétylés, et leurs mélanges.

Les propriétés mécaniques du film polymérique, en particulier le pourcentage d'élongation et la résistance à la rupture, peuvent servir de critères de sélection du polymère et/ou du plastifiant. Ces caractéristiques mécaniques peuvent en outre être déterminées par la méthode décrite dans les normes DIN53 455 et ISO/RI 184.

Dans le cadre de la présente invention, on choisit de façon préférentielle un polymère ou un mélange polymère/plastifiant ayant un pourcentage d'élongation supérieur à environ 50 %, pour enrober des sphéroïdes destinés à être comprimés.

A titre d'exemple le polymère Eudragit NE30D® commercialisé par la société RÖHM, qui est un copolymère neutre d'esters d'acides acrylique et méthacrylique sous forme d'une dispersion aqueuse à 30%, présente un

pourcentage d'élongation de 600% et une résistance à la rupture égale à 8 N/mm<sup>2</sup> ce qui le rend particulièrement souple et déformable.

Selon une première variante de l'invention, le ou  
5 les principes actifs sont dispersés dans la masse du noyau.

Selon une deuxième variante, le ou les principes actifs sont dispersés dans la couche contenant au moins un excipient thermoplastique.

10 Selon une troisième variante, le ou les principes actifs sont appliqués à la surface du noyau, puis recouverts d'une couche contenant au moins un excipient thermoplastique.

Le principe actif peut être protégé, dans l'une des  
15 quatre variantes précédentes, en lui associant un agent antioxydant et/ou en l'enrobant d'un film de protection.

Enfin, selon une quatrième et dernière variante, le ou les principes actifs sont dispersés dans la masse du noyau et dans la couche contenant au moins un excipient  
20 thermoplastique.

Les sphéroïdes selon l'invention peuvent avantageusement être enrobés d'une couche externe hydrodispersible.

La couche externe assure la cohésion desdits  
25 sphéroïdes lors d'une éventuelle étape de compression, et assure le délitement en milieu aqueux du comprimé obtenu.

La couche externe hydrodispersible est de préférence constituée d'un polymère acrylique, vinylique  
30 ou cellulosique.



La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des sphéroïdes décrits précédemment.

La fabrication des noyaux peut être réalisée par montage en turbine à partir de cristaux calibrés de saccharose, ou par extrusion-sphéronisation.

Lorsque les noyaux sont préparés par extrusion-sphéronisation, le principe actif peut être mélangé à la masse extrudée-sphéronisée.

10        Selon le procédé de préparation de l'invention la couche contenant au moins un excipient thermoplastique, le film contenant un matériau polymérique, et éventuellement la couche de protection externe sont successivement déposés sur les noyaux par pulvérisation, dans une turbine de granulation, dans une turbine perforée, en lit d'air fluidisé ou par tout autre moyen approprié.

20        Le procédé selon l'invention comprend deux ou trois étapes selon que l'on souhaite préparer des sphéroïdes comportant une couche externe hydrodispersible ou non.

Les sphéroïdes comportant une couche externe hydrodispersible sont particulièrement adaptés à la préparation de comprimés.

25        La première étape, appelée étape de montage, consiste à déposer le ou les excipients thermoplastiques sur les noyaux. La préparation de montage peut se présenter, selon les cas, sous forme de dispersions solides en milieux aqueux ou organiques, sous forme de solutions, sous forme d'émulsions, ou à l'état fondu.

30        Lorsque le principe actif est dispersé dans la masse de la couche contenant au moins un excipient

thermoplastique, le principe actif est incorporé à la préparation de montage.

Selon une autre variante du procédé selon l'invention, le principe actif peut être fixé par  
5 poudrage sur les noyaux neutres préalablement mouillés avec la préparation de montage.

La deuxième étape du procédé selon l'invention consiste à déposer le film polymérique permettant d'assurer la protection du principe actif, le masquage  
10 de goût ou la libération modifiée du principe actif. La préparation d'enrobage polymérique peut se présenter sous forme de solutions ou de dispersions en milieu aqueux ou organique.

La troisième étape facultative du procédé selon  
15 l'invention consiste à déposer la couche externe de protection en pulvérisant la préparation d'enrobage qui peut se présenter sous forme de solution ou de dispersion en milieu aqueux ou organique.

En fonction des besoins, on peut avantageusement  
20 ajouter aux préparations de montage et d'enrobage un agent anti-adhérent tel que le talc, un plastifiant tel que le polyéthylène glycol, un agent antioxydant tel que le dl-alpha-tocophérol.

A la couche externe de protection on peut  
25 avantageusement ajouter un agent désintégrant de façon à accélérer la libération des sphéroïdes en milieu aqueux, lorsque ceux-ci ont été comprimés.

L'agent désintégrant est par exemple la carboxyméthylcellulose réticulée, la  
30 polyvinylpyrrolidone réticulée ou le carboxyméthyl amidon sodique.

La présente invention a également pour objet les préparations pharmaceutiques multiparticulaires contenant les sphéroïdes décrits précédemment susceptibles d'être obtenus par le procédé de l'invention.

Les préparations pharmaceutiques multiparticulaires selon l'invention sont de préférence sans la forme de gélules remplies desdits sphéroïdes, ou de comprimés desdits sphéroïdes.

Lesdits comprimés sont avantageusement préparés sans l'addition substantielle de substances auxiliaires. On peut ajouter aux sphéroïdes avant la compression, jusqu'à 5 % en poids d'un agent lubrifiant comme le talc.

Lesdits comprimés comprennent avantageusement des sphéroïdes protégés par une couche hydrodispersible constituée par un polymère acrylique, vinylique, cellulosique ou un excipient thermoplastique hydrodispersible, ou tout autre excipient soluble en milieu aqueux.

Cette couche a pour rôle d'assurer la cohésion des sphéroïdes entre eux, d'assurer ainsi la dureté du comprimé, et de permettre au comprimé de se désagréger lorsqu'il est plongé en solution.

Les comprimés selon l'invention sont dispersibles en solution et restituent des sphéroïdes indépendants, de sorte que le profil de libération du comprimé et des sphéroïdes qui le constituent sont pratiquement équivalents.

En effet, les comprimés selon l'invention permettent la délivrance de sphéroïdes sans que le profil de libération du ou des principes actifs qu'ils

contiennent ne soit altéré sous l'effet de la compression.

Les comprimés selon l'invention peuvent être composés uniquement des sphéroïdes selon l'invention ou  
5 d'un mélange de sphéroïdes et de sphéroïdes placebos, c'est-à-dire des sphéroïdes conformant à la présente invention mais dépourvus de principe actif.

Les contraintes exercées sur les sphéroïdes, lors de l'étape de compression, peuvent varier de 5 kN à 50  
10 kN mais de préférence entre 5 kN et 15 kN.

La dureté des comprimés est de préférence comprise entre 10 N et 100 N, plus préférentiellement entre 10 N et 50 N.

Le temps de désagrégation des comprimés en milieu  
15 aqueux à 37°C est inférieur à 60 min.

Les comprimés selon l'invention ont de préférence une masse comprise entre 0,1 g et 1 g.

Leur forme peut être ronde, ovale, oblongue, présenter une surface plate ou concave, et présenter des  
20 gravures ou des barres de sécabilité.

Les comprimés selon l'invention peuvent faire l'objet d'un enrobage final de protection ou de coloration.

La présente invention sera plus particulièrement  
25 décrite à l'aide des exemples suivants et de la figure unique qui ne doivent pas être considérés comme limitatifs de l'invention.

La figure unique représente le pourcentage massique de dissolution in vitro d'un principe actif particulier,  
30 l'isosorbide mononitrate, pour les sphéroïdes selon l'invention non comprimés (courbe 1) et pour un comprimé de sphéroïdes selon l'invention (courbe 2).

EXEMPLE 1

## Etape de montage

- 5     - Préparer une solution aqueuse de montage contenant le principe actif et de l'hydroxypropyl-méthyl-cellulose (Pharmacoat 603® commercialisé par la société SHIN ETSU),
- 10    - Dans une turbine perforée, pulvériser la solution décrite précédemment à la surface de Neutres 26® (commercialisés par NP Pharm) de façon à obtenir une enveloppe composée de Pharmacoat 603® et de principe actif,
- 15    - Transférer la charge ainsi obtenue dans une turbine conventionnelle; chauffer la charge jusqu'à une température d'environ 50°C,
- 20    - Appliquer par poudrage sur la charge chaude en rotation du Précirrol® atomisé (commercialisé par la société Gattefossé). Le Précirrol® est un composé thermoplastique qui, par ramollissement et étalement au contact de la charge maintenue à 50°C, va former un film uniforme autour des noyaux.
- Pour réduire le collage entre les noyaux, du talc peut être ajouté au Précirrol®.

## 25    Etape d'enrobage

La charge obtenue précédemment est divisée en deux. Une partie seulement est enrobée:

- 30    - Préparer une solution aqueuse composée d'un polymère acrylique, l'Eudragit RS30D® (commercialisé par la société RÖHM) et d'un plastifiant le Myvacet 9.45® (commercialisé par la société Eastman Kodak),

- Dans une turbine perforée, pulvériser la solution d'enrobage sur les noyaux montés,
- Sécher la charge ainsi obtenue.

#### 5. Etape de mélange

- mélanger dans les proportions massiques 27/73 la partie enrobée et la partie montée; le détail des compositions des deux lots et du mélange apparaît ci-dessous:

10

Composition	Noyaux montés(g)	Noyaux enrobés(g)	Mélange(g)	Mélange (%)
Neutre 26®	25,4	59,2	84,6	56,1
Isosorbide Mononitrate (Principe actif)	5,9	13,8	19,7	13,1
Pharmacoat 603®	1,0	2,2	3,2	2,1
Précirol®	6,5	15,1	21,6	14,3
Talc	1,3	3,0	4,3	2,9
Eudragit RS30D®	-	14,4	14,4	9,6
Myvacet 9.45®	-	2,9	2,9	1,9
Total	40,1	110,6	150,7	100,0

#### Etape de compression

Le mélange de sphéroïdes est comprimé sur une presse alternative Frogerais OA.

15

#### Résultats de dissolution in vitro:

Un test de dissolution in vitro est réalisé sur les comprimés selon la méthode décrite dans la pharmacopée (USP XXIII, <711> appareil 2).

#### 20 Conditions :

- appareil à palette tournante,
- milieu : pH 6,0, 500 ml, 37°C.

Le principe actif est dosé par spectrophotométrie ultra-violet.

Le tableau suivant donne le pourcentage de principe  
5 actif libéré par les sphéroïdes avant et après compression en fonction du temps:

Temps (h)	Sphéroïdes Pourcentage massique d' Isosorbide Mononitrate libéré (%)	Comprimés dispersibles Pourcentage massique d' Isosorbide Mononitrate libéré (%)
0	0	0
1	28,2	34,8
4	62,2	63,2
8	86,4	80,9

10 Les résultats présentés sur la figure unique montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les profils de dissolution du principe actif avant et après compression.

15 EXEMPLE 2

Etape de montage

Préparation de la suspension de montage

Peser les excipients dans les proportions indiquées ci-dessous.

Matières	Quantité(g)	Pourcentage
CODEÏNE	100,0	52,1 % de l'extrait sec
Cire Novata AB®	38,0	19,8 % de l'extrait sec
PEG 6000	13,0	6,8 % de l'extrait sec
Polysorbate 80	6,0	3,1 % de l'extrait sec
dl- $\alpha$ -tocophérol	10,0	5,2 % de l'extrait sec
Talc	25,0	13,0 % de l'extrait sec
Eau purifiée	233,0	100 % du solvant

Teneur en extrait sec : 45,2 %

- Chauffer l'eau purifiée à 37°C,
- Ajouter le PEG 6000 (Empakol® - commercialisé par ICI) et le faire fondre jusqu'à obtenir une solution homogène,
- Chauffer la cire Novata AB® (commercialisée par Henkel) à 37°C,
- Ajouter à la cire le polysorbate 80 (commercialisé par ICI) et le dl- $\alpha$ -tocophérol (commercialisé par Roche),
- Mélanger à 37°C, à l'aide d'un agitateur de type Heidolph la solution aqueuse et la solution huileuse afin d'obtenir une émulsion de type huile dans eau,
- Refroidir de façon à ramener la température aux environs de 25°C,
- Ajouter le principe actif,
- Broyer la suspension à l'aide d'une turbine de type Ultra-Turrax®,
- Ajouter en final le talc et maintenir la suspension sous agitation pendant l'opération de montage.



Montage sur des noyaux neutres

- Placer 550 g de neutres taille 30 (commercialisé par NP-PHARM), dans une turbine à dragéification, une turbine perforée ou un lit d'air fluidisé,
- 5 - Effectuer le montage par pulvérisation en continue de la suspension décrite ci-dessus,
- Maintenir la température entre 20 et 23°C pendant toute l'opération,
- Tamiser la masse de microgranules obtenue.

10

## Formule finale :

Matières	Pourcentage
Neutres 30®	74,1 %
CODEÏNE	13,5 %
Cire Novata AB®	5,1 %
PEG 6000	1,8 %
Polysorbate 80	0,8 %
dl- $\alpha$ -tocophérol	1,3 %
Talc	3,4 %
Teneur théorique en CODEÏNE	135 mg/g

## Etape d'enrobage

- 1 / Préparation de la suspension d'enrobage à libération  
15 prolongée

- Peser les excipients d'enrobage suivants dans les proportions indiquées :

20

Matières	Quantité(g)	Pourcentage
Eudragit NE 30D®	40,0	80,0 % d'extrait sec
PEG 6000	10,0	20,0 % d'extrait sec
Eau purifiée	158,0	100 % du solvant

Teneur en extrait sec : 24,0 %

- Placer l'eau purifiée dans un récipient sous agitation,
- 5 - Solubiliser le PEG 6000 jusqu'à obtention d'une solution homogène,
- Ajouter lentement l'Eudragit NE 30D® (commercialisé par la société RÖHM), agiter jusqu'à obtenir une suspension homogène,
- 10 - Maintenir l'agitation pendant toute la phase d'enrobage.

#### Enrobage des sphéroïdes montés

- Placer une fraction des microgranules obtenus selon l'exemple 1 dans une turbine perforée ou un lit d'air fluidisé,
- 15 - Effectuer l'enrobage de sphéroïdes montés par pulvérisation continue de la suspension décrite ci-dessus en maintenant le lit de sphéroïdes à une
- 20 température inférieure à 25°C,
- Sécher puis tamiser la masse ainsi obtenue.

#### 2 / Préparation de la suspension d'enrobage de protection

- 25 - Peser les excipients d'enrobage suivants dans les proportions indiquées :

Matières	Quantité (g)	Pourcentage
Opadry OYB®	95,0	95,0 % d'extrait sec
PEG 6000	5,0	5,0 % d'extrait sec
Eau purifiée	1000	100 % du solvant

Teneur en extrait sec : 10,0 %

- 5 - Placer l'eau purifiée dans un récipient sous agitation,
- Solubiliser le PEG 6000 jusqu'à obtention d'une solution homogène,
- Ajouter lentement l'Opadry OYB® (commercialisé par la société COLORCON), agiter jusqu'à obtenir une solution homogène,
- 10 - Maintenir l'agitation pendant toute la phase d'enrobage.

#### Enrobage des sphéroïdes à libération prolongée

- 15 - Placer une fraction des sphéroïdes obtenus précédemment dans une turbine perforée ou un lit d'air fluidisé,
- Effectuer l'enrobage de sphéroïdes à libération prolongée par pulvérisation continue de la solution décrite ci-dessus en maintenant le lit de sphéroïdes
- 20 à une température inférieure à 25°C,
- Sécher à 30°C/35°C en fin d'enrobage puis tamiser la masse ainsi obtenue.

Formule finale correspondant à 35 % p/p d'enrobage à libération prolongée et à 5 % p/p d'enrobage de protection :

Matières	Pourcentage
Neutres 30®	44,9 %
CODEÏNE	8,2 %
Cire Novata AB®	3,1 %
PEG 6000	8,3 %
Polysorbate 80®	0,5 %
dl- $\alpha$ -tocophérol	0,8 %
Talc	2,1 %
Opadry OYB®	4,1 %
Eudragit NE 30D®	28,0 %
Teneur théorique en CODEÏNE	82 mg /g

5

Les sphéroïdes sont ensuite comprimés sur une machine instrumentée rotative de type Fette P1200. Les forces de compression appliquées se situent entre 10 kN et 30 kN.

10 Caractéristiques des comprimés mesurées sur 10 unités :

Dosage	Poids moyen	Taille l x L x h (mm)	Dureté	Friabilité	Désagrégation
29,93 mg/g	365 mg	12,5x7,5x4,8	20 N	< 0,1 %	45 min

Résultats de dissolution in vitro :

Conditions :

- appareil de dissolution à palette conforme à la norme USP XXIII, <711> appareil 2,
- 5 - milieu : 900 ml d'eau purifiée à 37°C agité à 100 tours/minutes.

Le principe actif est dosé par HPLC à la longueur d'onde 285 nm.

- 10 Le tableau suivant donne le pourcentage de principe actif libéré par les sphéroïdes avant et après compression en fonction du temps.

Temps (h)	Sphéroïdes Pourcentage de CODEÏNE libérée	Comprimés dispersibles Pourcentage de CODEÏNE libérée
1	20,5	24,5
2	45,9	52,3
3	63,9	73,4
4	75,4	85,0
6	89,4	94,4
8	90,5	97,1

### EXEMPLE 3

- 15 Etape de montage

#### Préparation de la suspension de montage

Peser les excipients dans les proportions indiquées ci-dessous

Matières	Quantité (g)	Pourcentage (%)
Sulfate de morphine	183,54	19,77
Diéthylphtalate	27,57	2,97
Talc	13,76	1,48
Eau	703,68	75,98

Teneur en extrait sec : 24,22 %

5

#### Mode opératoire

Dans un récipient Inox, introduire successivement l'eau purifiée puis sous agitation le principe actif par petites quantités. Ajouter progressivement toujours sous agitation le diéthylphtalate puis le talc.

10 Mélangier la suspension à l'aide d'une turbine ultra-Turrax®.

#### Montage sur noyaux Neutres

15 Placer 153 g de Neutres 26® dans une turbine à dragéification ou turbine perforée au lit d'air fluidisé.

Effectuer le montage du principe actif par pulvérisation continue de la suspension décrite ci-dessus.

20

#### Enrobage protecteur

Peser dans un récipient Inox les excipients suivants :

Precirol® : 36,85 g

Talc : 14,74 g.

25

Procéder au mélange de poudres (utilisation d'un mélangeur cubique ou planétaire).

Application du mélange sur les granules

- 5
- Introduire dans la cuve de l'appareil retenu (turbine conventionnelle, lit d'air fluidisé, turbine perforée) les granules actifs.
  - Réchauffer ces microgranules jusqu'à obtention d'une
- 10
- température d'environ 50°C.
  - Appliquer par poudrage le mélange ci-dessus décrit et dans le cas d'utilisation de la technologie du lit d'air fluidisé, par pulvérisation du mélange fondu.

15 Enrobage primaire

- peser dans un récipient Inox les excipients ci-dessus

Matières	Quantité (g)	Pourcentage
Endragit NE 30D®	180,74 g	65,1
Talc	5,6 g	2,0
Eau	91,3 g	32,9

Teneur en extrait sec : 21,5 %.

- 20
- Mettre sous agitation et homogénéiser à l'aide d'une turbine Ultra-Turrax® la suspension décrite ci-dessus.
  - Effectuer l'enrobage des granules décrits
- 25
- précédemment par pulvérisation continue de la suspension préparée ci-dessus en maintenant, quelle

que soit la technologie retenue, une température du lit de granules inférieure à 23°C.

Enrobage secondaire

5

- Peser dans un récipient Inox les excipients ci-dessous.

Matières	Quantité (g)	Pourcentage
Pharmacoat 603®	14,4	7,4
PEG 400	1,5	0,77
Eau	178,1	91,8

10

- Incorporer successivement dans l'eau, le PEG puis le Pharmacoat® sous agitation et maintenir celle-ci jusqu'à complète dissolution.
- Effectuer l'enrobage des granules décrits précédemment par pulvérisation continue de la solution préparée ci-dessus.

15

20

25



Formule finale

Matières	Pourcentage massique
Neutres 26®	30,28
Sulfate de morphine	36,33
Diéthylphthalate	5,46
Talc	6,74
Précirol®	7,29
Eudragit NE 30D®	10,73
Pharmacoat 603®	2,85
PEG 400	0,29

Teneur théorique en sulfate de morphine : 235,67 mg/g.

- 5 Les sphéroïdes sont ensuite comprimés sur une machine instrumentée rotative de type Fette P1200.

Les forces de compression appliquées se situent entre 10 KN et 30 KN.

- 10 Caractéristiques des comprimés obtenus

Dosage	Poids moyen	Taille lxLxh	Dureté
99,8 mg/g	423,5 mg	12,5 x 7,5 x 5,2	19

Résultats de dissolution in vitro.

- 15 Conditions :

Appareil de dissolution à palettes conformes à la norme (USP XXIII, <711> appareil 2).

Milieu 500 ml, Eau purifiée à 37°C.

Vitesse d'agitation 100 tours/minute.

Le principe actif est dosé par U.V en continu aux longueurs d'onde : 285-320 nm.

5

Temps	Sphéroïdes Pourcentage de sulfate de morphine libéré	Comprimés Pourcentage de sulfate de morphine libéré
0	0	0
1	8	13
2	32	30
3	51,4	46
4	64,5	65,2
6	79,8	90,2
8	88	96

REVENDICATIONS

1. Sphéroïdes contenant un ou plusieurs principes actifs, à l'exception de la tiagabine, comprenant:
  - 5 - un noyau et/ou une couche enrobant ledit noyau contenant au moins un excipient thermoplastique, dont la consistance est pâteuse à semi-solide à une température de l'ordre de 20°C, et dont la température de fusion est comprise entre environ 25°C
  - 10 et environ 100°C, enrobée d'
    - un film souple et déformable, à base d'un matériau polymérique, en particulier un film dont la température de transition vitreuse est inférieure à environ 30°C, qui assure, soit la protection, soit le
    - 15 masquage du goût, soit la libération modifiée et contrôlée du ou des principes actifs.
2. Sphéroïdes selon la revendication 1, caractérisés en ce que l'excipient thermoplastique est choisi parmi
- 20 les huiles partiellement hydrogénées, la cire d'abeille, la cire de carnauba, les cires de paraffine, les cires de silicone, les alcools gras et les acides gras en C12-C18, les glycérides semi-synthétiques solides, les monoester-diesters ou
- 25 triesters du glycérol, les polyoxyéthylèneglycols, les glycérides polyoxyéthylénés glycosylés, et leurs mélanges.
3. Sphéroïdes selon la revendication 1 ou 2,
- 30 caractérisés en ce que la température de transition vitreuse du film souple et déformable est inférieure à environ 20°C.

4. Sphéroïdes selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que le matériau polymérique est un polymère ou un mélange d'au moins un polymère et d'un plastifiant.
- 5
5. Sphéroïdes selon la revendication 4, caractérisés en ce que le plastifiant est choisi parmi le triéthyl citrate, l'acétyl triéthyl citrate, le tributyl citrate, l'acétyl tributyl citrate, la triacétine, le
- 10
- diéthyl phtalate, les polyéthylèneglycols, les polysorbates, les glycérides mono- et diacétylés, et leurs mélanges.
- 15
6. Sphéroïdes selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le matériau polymérique présente un pourcentage d'élongation supérieur à environ 50%.
- 20
7. Sphéroïdes selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce qu'ils sont enrobés d'une couche externe hydrodispersible qui assure la cohésion desdits sphéroïdes lors d'une éventuelle étape de compression et qui assure le délitement en
- 25
- milieu aqueux du comprimé obtenu.
8. Sphéroïdes selon la revendication 7, caractérisés en ce que la couche externe hydrodispersible est constituée d'un polymère acrylique, vinylique ou
- 30
- cellulosique.

9. Sphéroïdes selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisés en ce que le ou les principes actifs sont dispersés dans la masse du noyau.
- 5 10. Sphéroïdes selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisés en ce que le ou les principes actifs sont dispersés dans la couche contenant au moins un excipient thermoplastique.
- 10 11. Sphéroïdes selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisés en ce que le ou les principes actifs sont dispersés dans la masse du noyau et dans la couche contenant au moins un excipient thermoplastique.
- 15 12. Sphéroïdes selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisés en ce que le ou les principes actifs sont appliqués à la surface du noyau, puis recouverts d'une couche contenant au moins un
- 20 excipient thermoplastique.
13. Procédé de préparation des sphéroïdes selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que la couche contenant au moins un excipient thermoplastique, le film contenant un matériau polymérique, et éventuellement la couche externe, sont successivement déposés sur les noyaux par
- 25 pulvérisation, dans une turbine de granulation, dans une turbine perforée, en lit d'air fluidisé ou par
- 30 tout autre moyen approprié.

14. Préparations pharmaceutiques multiparticulaires contenant les sphéroïdes selon l'une des revendications 1 à 12 susceptibles d'être obtenus selon le procédé de la revendication 13.

5

15. Préparations pharmaceutiques selon la revendication 14, caractérisées en ce qu'elles sont sous la forme de gélules remplies desdits sphéroïdes.

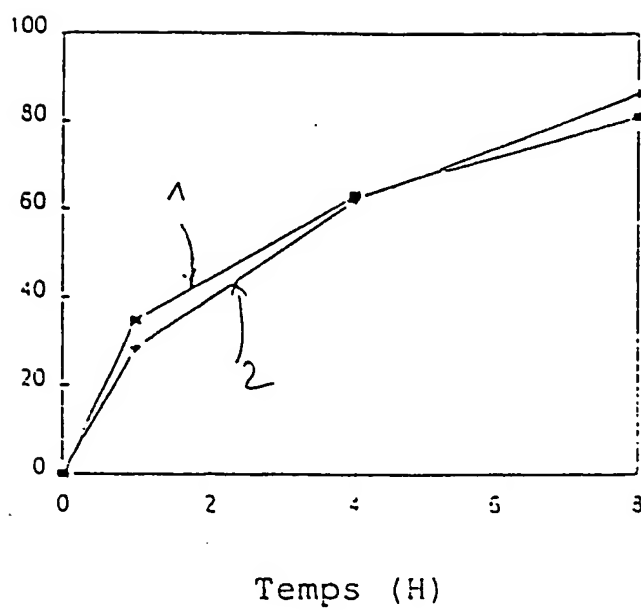
10 16. Préparations pharmaceutiques selon la revendication 14, caractérisées en ce qu'elles sont sous la forme de comprimés desdits sphéroïdes.

15 17. Procédé de fabrication des préparations selon la revendication 16, caractérisé en ce que les comprimés sont préparés sans l'ajout d'une quantité substantielle d'une substance auxiliaire.

20 18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce qu'on ajoute aux sphéroïdes avant la compression, jusqu'à 5 % en poids d'un agent lubrifiant comme le talc.

1/1

Principe actif (% massique libéré)



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/IB 98/01911

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K9/50 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 684 516 A (BHUTANI BALDEV R) 4 August 1987 cited in the application ---	
A	EP 0 361 874 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 4 April 1990 ---	
A	WO 96 01621 A (ASTRA AB ;STUBBERUD LARS (SE); ARWIDSSON HANS (SE)) 25 January 1996 ---	
A	WO 97 25064 A (ASTRA AB ;DEPUI HELENE (SE); LUNDBERG PER JOHAN (SE)) 17 July 1997 -----	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 April 1999

Date of mailing of the international search report

16/04/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, W



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 98/01911

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4684516	A	04-08-1987	NONE	
EP 0361874	A	04-04-1990	AT 97317 T	15-12-1993
			AU 626584 B	06-08-1992
			AU 4233289 A	05-04-1990
			CA 1338596 A	17-09-1996
			DE 68910773 D	23-12-1993
			DE 68910773 T	11-05-1994
			DK 473889 A	28-03-1990
			ES 2060784 T	01-12-1994
			IE 63039 B	22-03-1995
			JP 2174931 A	06-07-1990
			JP 8019003 B	28-02-1996
			KR 143424 B	15-07-1998
			US 5855914 A	05-01-1999
WO 9601621	A	25-01-1996	AU 700949 B	14-01-1999
			AU 2993695 A	09-02-1996
			BR 9506026 A	14-10-1997
			CA 2170526 A	25-01-1996
			CN 1134108 A	23-10-1996
			CZ 9600731 A	14-08-1996
			EP 0723434 A	31-07-1996
			FI 961056 A	06-05-1996
			HU 75772 A	28-05-1997
			JP 9502738 T	18-03-1997
			NO 960837 A	29-02-1996
			NZ 289947 A	28-07-1998
			PL 313386 A	24-06-1996
			SK 30396 A	10-09-1997
			US 5783215 A	21-07-1998
			ZA 9505545 A	08-01-1996
WO 9725064	A	17-07-1997	AU 1323997 A	01-08-1997
			BR 9607476 A	23-12-1997
			CA 2213987 A	17-07-1997
			CN 1183048 A	27-05-1998
			CZ 9702748 A	14-01-1998
			EP 0814839 A	07-01-1998
			JP 11501948 T	16-02-1999
			NO 974069 A	17-10-1997
			NZ 325975 A	25-02-1999
			PL 322174 A	19-01-1998
			SK 117797 A	08-04-1998

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den... Internationale No

PCT/IB 98/01911

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 A61K9/50 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 4 684 516 A (BHUTANI BALDEV R) 4 août 1987 cité dans la demande ----	
A	EP 0 361 874 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 4 avril 1990 ----	
A	WO 96 01621 A (ASTRA AB ; STUBBERUD LARS (SE); ARWIDSSON HANS (SE)) 25 janvier 1996 ----	
A	WO 97 25064 A (ASTRA AB ; DEPUIS HELENE (SE); LUNDBERG PER JOHAN (SE)) 17 juillet 1997 -----	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 avril 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

16/04/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fischer, W

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Don. le Internationale No

PCT/IB 98/01911

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4684516	A	04-08-1987	AUCUN	
EP 0361874	A	04-04-1990	AT 97317 T	15-12-1993
			AU 626584 B	06-08-1992
			AU 4233289 A	05-04-1990
			CA 1338596 A	17-09-1996
			DE 68910773 D	23-12-1993
			DE 68910773 T	11-05-1994
			DK 473889 A	28-03-1990
			ES 2060784 T	01-12-1994
			IE 63039 B	22-03-1995
			JP 2174931 A	06-07-1990
			JP 8019003 B	28-02-1996
			KR 143424 B	15-07-1998
			US 5855914 A	05-01-1999
WO 9601621	A	25-01-1996	AU 700949 B	14-01-1999
			AU 2993695 A	09-02-1996
			BR 9506026 A	14-10-1997
			CA 2170526 A	25-01-1996
			CN 1134108 A	23-10-1996
			CZ 9600731 A	14-08-1996
			EP 0723434 A	31-07-1996
			FI 961056 A	06-05-1996
			HU 75772 A	28-05-1997
			JP 9502738 T	18-03-1997
			NO 960837 A	29-02-1996
			NZ 289947 A	28-07-1998
			PL 313386 A	24-06-1996
			SK 30396 A	10-09-1997
			US 5783215 A	21-07-1998
			ZA 9505545 A	08-01-1996
WO 9725064	A	17-07-1997	AU 1323997 A	01-08-1997
			BR 9607476 A	23-12-1997
			CA 2213987 A	17-07-1997
			CN 1183048 A	27-05-1998
			CZ 9702748 A	14-01-1998
			EP 0814839 A	07-01-1998
			JP 11501948 T	16-02-1999
			NO 974069 A	17-10-1997
			NZ 325975 A	25-02-1999
			PL 322174 A	19-01-1998
			SK 117797 A	08-04-1998